Ueber die Wirkung von Arsensalzen auf Bakterien, besonders auf Milzbrandbazillen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Badischen
Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

vorgelegt von

EUGEN HÄNSSLER.

Heidelberg
Buch- und Kunstdruckerei Rößler & Herbert
1914.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Dekan:
Prof. Dr. Wilms

Referent:
Prof. Dr. H. Kossel

1914.

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153506_0049

Bald nachdem das Salvarsan zur Bekämpfung der Spirillosen und Trypanosomenkrankheiten in die Therapie eingeführt war, wurde es auch gegen bakterielle Infektionen angewendet. Es liegen bereits eine grosse Anzahl von Mitteilungen vor über die günstige Beeinflussung von bakteriellen Prozessen beim Menschen und im Tierversuch.

Russische Forscher studierten die Wirkung auf den Rotzprozess. (Benevolensky, Korschun, Gorjaeff, Blogodetelew). Während diese Forscher günstige Resultate erzielten, konnte Mießner im Meerschweinchen-, Hunde- und Pferdeversuch keine Beeinflussung des Rotzprozesses durch Salvarsan beobachten. Becker, Schuster, Bettmann und Laubenheimer erzielten durch die Salvarsanbehandlung des experimentellen Milzbrandes und der Infektion des Menschen Heilerfolge. Roos konnte im Reagenzglas nachweisen, daß die Wirkung des Salvarsans auf Milzbrandbazillen eine direkte Giftwirkung ist und nicht auf einer Bildung von Alexinen im Sinne Buchners beruht. Nevermann und Schütte behandelten mit gutem Erfolg Brustseuchekranke Pferde mit Salvarsan. Luksch fand, daß Streptococcen, Meningococcen und ein nicht virulenter Stamm von Pneumococcen im Reagenzglasversuch Salvarsanverdünnungen 1 : 1000 und 1 : 2000 erliegen, daß ferner mit Streptococcen inficierte Meerschweinchen durch Salvarsan am Leben erhalten werden konnten. Bierbaum konnte mit Rotlauf inficierte Mäuse durch Salvarsaninjektionen meist am Leben erhalten. Rumpel versuchte Salvarsan bei einer Reihe von infektiösen Prozessen beim Menschen (Variola vera, Lepra, Rheumatismus artic. chronic., Skarlatina, Streptococchaemie,

Staphylococchaemie, Vitium cordis + Nephritis, Karzinom, Hirntumor, Sarkom, perniciöse Anaemie, Myeloide Leukaemie, akute lymphatische Leukaemie) ohne irgend einen auch nur vorübergehenden Erfolg. Demgegenüber berichtet Luksch über septische Prozesse beim Menschen, die mit sehr gutem Erfolge mit Salvarsan behandelt wurden. Bei Maul- und Klauenseuche verwendete Panisset Salvarsan ohne Erfolg, Stühmer mit zweifelhaftem Erfolg. Letzterer glaubt auch eine günstige Beeinflussung der Gonorrhöe beobachtet zu haben. Sorey behandelte Endokarditiden mit wechselndem Erfolg, Bokay, Hainiss, Hahn, Meyerhofer mit gutem Erfolg Chorea minor durch Salvarsaninjektionen. Marfan und Lagane sahen nach einer zweiten Salvarsaninjektion Masern auftreten. Das Masernkontagium wird demnach durch Salvarsan nicht beeinflusst. Lenzmann sah bei 20 Fällen von Skarlatina nach Salvarsanbehandlung günstige Beeinflussung der Krankheit.

Im Anschluß an die Arbeit von Roos „Ueber die Einwirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen" erhob sich die Frage, ob und welche andere Bakterien der direkten Abtötung durch Neosalvarsan noch unterliegen. Die folgenden Versuche, die größtenteils im Winter 1912/13 ausgeführt wurden, sollen einen Beitrag zu dieser Frage liefern. Im Verlauf der Versuche wurde auch die Wirkung anderer Arsensalze auf Milzbrandbazillen untersucht, da es von großem Interesse schien, den Einfluss der Konstitution des Moleküls und der Wertigkeit des Arsens auf die bakterientötende Wirkung festzustellen.

Die Versuchsanordnung für die Versuche war im allgemeinen folgende: Unter aseptischen Kautelen wurden in Normalbouillon Lösungen und Verdünnungen des Arsensalzes hergestellt. 0,25 ccm jeder Verdünnung wurden in kleine, sterile, mit Wattepfropf verschlossene Röhrchen von 1 cm Lichtweite und 4 cm Länge abgefüllt. Darauf wurden diese Röhrchen mit einer Oese einer Bouillonkultur beimpft, im Thermostaten jeweils optimaler Temperatur ausgesetzt und nach 10 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden mit Agar zu Platten gegossen. 24 Stunden, bezw. 48 Stunden nach dem Gießen der Platten wurden die gewachsenen Kolonien mit dem Wolffhügelschen Zählapparat ausgezählt. Die erste Serie, die schon nach 10 Minuten gegossen wurde, wurde nicht mehr in den

Thermostaten gestellt. Abgesehen davon, daß jede Verunreinigung der Lösungen durch Instrumente und durch zu lebhafte Luftbewegung im Zimmer vermieden werden mußte, wurde vor allem größte Sorgfalt auf das Beimpfen der Röhrchen gelegt. Jede Möglichkeit, daß Keime unbeeinflusst an der Wand des Röhrchens hängen blieben, sei es an Resten des Wattepfropfes, sei es durch direkte Berührung mit der Oese, oder zu starkes Bewegen der beimpften Flüssigkeit, wurde auf's sorgfältigste umgangen. Jeder Versuchsreihe wurde eine Kontrolle in Bouillon beigegeben. Eine völlige Beseitigung oder Vernichtung des Giftes vor dem Gießen der Platten wäre erwünscht gewesen. Jedoch entstand durch die Verdünnung der an und für sich schon schwachen Lösung mit Agar sicher eine unwirksame Konzentration, wie es sich aus verschiedenen Versuchen ergab.

Am stärksten von allen untersuchten Bakterien wurden Milzbrandbazillen beeinflußt. Eine Neosalvarsanlösung 1:3400 tötete Milzbrandbazillen schon nach 10 Minuten, eine Verdünnung 1:34000 nach 4 Stunden und eine Verdünnung 1:85000 nach 20 Stunden.

Versuch I. Milzbrand-Stamm Morr.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer 20stündigen sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat nach 10 Minuten	nach 4 Stunden
1	Neosalvarsan 1:340	0	0
2	„ 1:3400	0	0
3	„ 1:6800	945	0
4	„ 1:17000	1134	0
5	„ 1:34000	1890	0
6	Kontrolle	2709	∞

In einer zweiten Versuchsreihe wurden stärkere Verdünnungen verwendet. Dabei zeigte es sich, daß zwar bei einer Verdünnung 1:85000 in 4 Stunden eine starke Beeinflussung der Keime sich bemerkbar macht, daß es aber nicht zur völligen Abtötung der Keime kommt.

Versuch II. Milzbrand-Stamm Morr.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer 20stündigen sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat	
		nach 4 Stunden	nach 20 Stunden
1	Neosalvarsan 1 : 34000	0	0
2	„ 1 : 85000	4	0
3	„ 1 : 170000	1543	∞
4	„ 1 : 250000	1340	∞
5	„ 1 : 340000	unzählbar	∞
6	Kontrolle	∞	∞

Diese Ergebnisse weichen insofern von den von Roos mitgeteilten ab, als Roos nach 5 Minuten Einwirkung von Neosalvarsan auf Milzbrandbazillen noch mit einer Verdünnung von 1 : 17000 Abtötung erzielte. Ob dieser Unterschied nur darauf zurückzuführen ist, dass Roos nur eine Kulturverdünnung 1 : 10, also eine weit kleinere Keimmenge, zum Beimpfen verwendete, muß dahingestellt bleiben.

Versuche mit 5 weiteren Milzbrandstämmen führten zu vollständig gleichen Resultaten.

Beinahe ebenso stark wie Milzbrandbazillen wurden Diphtheriebazillen beeinflußt. Es wurden zwei verschiedene Stämme untersucht, die beide übereinstimmende Resultate lieferten. Offenbar werden die Diphtheriebakterien langsamer abgetötet als Milzbrandstäbchen. Denn nach 4stündiger Einwirkungszeit von Neosalvarsan auf die Keime waren die Röhrchen mit der Verdünnung 1 : 6800 noch nicht steril, während in der gleichen Zeit Milzbrandstäbchen schon einer Verdünnung 1 : 34000 erlegen waren. Nach 20 Stunden jedoch fanden sich die Röhrchen mit der Verdünnung 1 : 34000 ebenfalls steril.

Versuch III. Diphtheriebakterien (frischer Stamm).

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese unverdünnte 48stündige Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	0	0	0
2	„ 1 : 3400	441	0	0
3	„ 1 : 6800	1008	16	0
4	„ 1 : 17000	756	234	0
5	„ 1 : 34000	1071	116	0
6	Kontrolle	1764	2929	unzählbar

Ungefähr gleich stark wie Diphtheriebakterien wurden Stämme von Streptococcus pyogenes beeinflußt. Auch hier werden die Keime langsamer abgetötet als Milzbrandstäbchen. Aber nach 20 stündiger Einwirkungszeit erliegen sie ebenfalls einer Neosalvarsanverdünnung 1 : 34000.

Versuch IV. Streptococcus pyogenes-Stamm a.

0, 25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 48stündigen Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	0	0	0
2	„ 1 : 3400	1386	58	0
3	„ 1 : 6800	1512	72	0
4	„ 1 : 17000	2128	294	0
5	„ 1 : 34000	2268	230	0
6	Kontrolle	3465	∞	∞

Von welchem Einfluß die Zahl der eingeimpften Bakterien ist, zeigt ein Vergleich des Versuches IV mit Versuch V. Während in Versuch IV die Röhrchen mit einer Oese einer unverdünnten 48stündigen Bouillonkultur beimpft wurden, wurden sie in Versuch V jeweils mit einer Oese einer nur 20stündigen Bouillonkultur des gleichen Stammes beimpft. Entsprechend der geringeren Keimzahl waren nach 4 Stunden Einwirkungszeit die Röhrchen mit der Konzentration 1 : 6800 schon steril, während es bei der größeren Keimzahl bei gleicher Einwirkungszeit eine Konzentration 1 : 340 erforderte, um sämtliche Keime abzutöten.

Versuch V. Streptococus. pyogenes. Stamm a.

0,25 ccm Neosalvarsan - Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 20stündigen Bouillonkultur. Nach Beimpfen 4 Stunden im Thermostaten bei 37°.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat nach 4 Stunden:
1	Neosalvarsan 1 : 340	0
2	„ 1 : 3400	0
3	„ 1 : 6800	0
4	„ 1 : 17000	3
5	„ 1 : 34000	104
6	Kontrolle	6552

Widerstandsfähiger als Streptococcus pyogenes erwies sich Streptococcus mucosus, der nach 20stündiger Einwirkungszeit erst einer Konzentration 1 : 17000 erlag. Seine grössere Widerstandsfähigkeit verdankt er offenbar seiner Kapsel (Vergleiche auch die Versuche mit Mykobakterium lacticola perruginosum).

Versuch VI. Streptococcus mucosus. Stamm a.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 20stündigen Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	2203	0	0
2	„ 1 : 3400	2205	756	0
3	„ 1 : 6800	1701	630	0
4	„ 1 : 17000	2268	1071	0
5	„ 1 : 34000	2314	1363	232
6	Kontrolle	1701	∞	∞

Als sehr widerstandsfähig erwies sich Staphylococcus aureus. Selbst eine Neosalvarsanlösung 1 : 340 war trotz 20stündiger Einwirkungszeit nicht im Stande, die eingeimpften Keime abzutöten.

Versuch VII. Staphylococcus aureus. Stamm Weyrauch.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 20stündigen Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	25	78	360
2	„ 1 : 3400	314	90	400
3	„ 1 : 6800	320	143	320
4	„ 1 : 17000	270	135	1575
5	„ 1 : 34 000	254	123	unzählbar
6	Kontrolle	205	3150	∞

Im Hinblick auf die außerordentlich starke Wirkung von Neosalvarsan auf Milzbrandbazillen erhob sich die Frage, ob Neosalvarsan nicht analog den Metallsalzen wirke. Diese Annahme erwies sich jedoch als unrichtig, da es sich zeigte, daß Bazillus pyocyaneus, der sonst durch Spuren von Metallsalzen beeinflußt wird, sehr widerstandsfähig gegen Neosalvarsan ist.

Versuch VIII. Bac. pyocyaneus.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20 stündigen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	7	0	0
2	„ 1 : 3400	1260	1128	0
3	„ 1 : 6800	693	1512	0
4	„ 1 : 17000	1323	1575	∞
5	„ 1 : 34000	1575	8305	∞
6	Kontrolle	1691	8190	∞

Aus der Coli-Gruppe wurden jeweils verschiedene Stämme von Bact. coli comm., Ruhr Flexner, Ruhr Shiga und Bazillus typhi untersucht. Es zeigte sich eine erhebliche Resistenz der gesamten Gruppe, jedoch in der Gruppe selbst zeigten sich insofern Unterschiede, als Ruhr Shiga und Bazillus typhi etwas stärker beeinflußt wurden als die anderen.

Versuch IX Bakt. coli. comm., Stamm Rob. Müller.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20stündigen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

(Versuch IX siehe Seite 13).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Sdt.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	214	26	0
2	„ 1 : 3400	252	136	14
3	„ 1 : 6800	283	114	12
4	„ 1 : 17000	315	11850	∞
5	„ 1 : 34000	220	∞	∞
6	Kontrolle	567	∞	∞

Versuch X. Ruhr Flexner. Stamm 1395.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20stündigen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat	
		nach 4 Stunden	nach 20 Stunden
1	Neosalvarsan 1 : 340	2	6
2	„ 1 : 3400	70	20
3	„ 1 : 6800	116	40
4	„ 1 : 17000	535	∞
5	„ 1 : 34000	3717	∞
6	Kontrolle	6930	∞

Versuch XI. Ruhr Shiga. Stamm Frankfurt.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20stündigen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

(Versuch XI siehe Seite 14).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	27	0	0
2	„ 1 : 3400	110	35	0
3	„ 1 : 6800	77	80	0
4	„ 1 : 17000	119	91	14
5	„ 1 : 34000	183	94	unzählbar
6	Kontrolle	122	1537	∞

Versuch XII. Bazillus typhi. Stamm Boehm.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20stündigen Bouillonkultur auf 30 Oesen Bouillon).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	2	0	0
2	„ 1 : 3400	112	83	0
3	„ 1 : 6800	107	121	3
4	„ 1 : 17000	68	210	unzählbar
5	„ 1 : 34000	93	522	∞
6	Kontrolle	136	749	∞

Schon aus den Tierversuchen von Bierbaum geht hervor, daß der Erreger des Schweinerotlaufes eine höhere Resistenz gegen Salvarsan haben muß, als Milzbrandbazillen. Dies zeigte sich auch im Reagenzglasversuch.

Versuch XIII. Bac. erysipel. suum. Stamm Schlachthof.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 20stündigen Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	0	0	0
2	„ 1 : 3400	441	107	0
3	„ 1 : 6800	452	140	0
4	„ 1 : 17000	332	210	Wachstum
5	„ 1 : 34000	378	441	∞
6	Kontrolle	300	1764	∞

Aus der Tuberkulosegruppe wurde bei Bacterium lacticola perruginosum die Wirkung von Neosalvarsan geprüft. Offenbar vermag das Gift nicht leicht die schützende Wachshülle dieser Keime zu durchdringen. Bei 20stündiger Einwirkungszeit blieben nur die Röhrchen mit der Konzentration 1 : 340 steril.

Versuch XIV. Bac. Lacticol. perrug.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 24stündigen Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	0	0	0
2	„ 1 : 3400	4280	2351	283
3	„ 1 : 6800	4032	2961	441
4	„ 1 : 17000	4095	3528	2772
5	„ 1 : 34000	3465	2457	1575
6	Kontrolle	5355	3446	3480

Auch auf Bakterium fluorescens liquefaciens hat Neosalvarsan nur eine geringe Wirkung. Nur eine Lösung Neosalvarsan 1 : 340 vermag in 20 Stunden die eingeimpften Keime abzutöten.

Versuch XV. Bac. fluoresc. liquefaciens.

0,25 ccm Neosalvarsan-Bouillonlösung + eine Oese einer Kulturverdünnung (3 Oesen einer 20stündigen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 20 Std.
1	Neosalvarsan 1 : 340	22	0	0
2	„ 1 : 3400	391	168	45
3	„ 1 : 6800	378	422	unzählbar
4	„ 1 : 17000	415	240	∞
5	„ 1 : 34000	378	430	∞
6	Kontrolle	409	230	∞

Ueberblickt man die gefundenen Resultate, so sieht man, daß die verschiedenen Bakterien ganz verschieden beeinflußt werden. Welcher Gesetzmäßigkeit dies entspricht, läßt sich bis jetzt noch nicht genau feststellen. Werden Bakterien durch Gifte abgetötet, so müssen bei der Beurteilung der Giftwirkung mindestens zwei Hauptfaktoren berücksichtigt werden: einmal die Wirkung der Schutzhüllen der Keime, zweitens die spezifische Affinität des Protoplasmas zum angewandten Gift.

Eine Wirkung des ersten Faktors könnte nur bei Mykobact. lact. perrug. und Streptococc. mucosus erwartet werden. Hier wäre es die Schleimkapsel, dort die Wachshülle, der man den Schutz der Keime vor dem Gifte zuschreiben könnte. Bei allen andern aber mußte zur Erklärung der größeren Widerstandskraft eine geringere Affinität des Protoplasmas dieser Keime zum Neosalvarsan an-

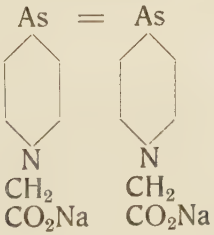
genommen werden. Voraussetzung dafür ist aber die Theorie Ehrlichs, daß die Arsensalze vom Protoplasma chemisch gebunden werden. (Dies scheint tatsächlich der Fall zu sein, wie aus Versuchen hervorgeht, die im Verlauf dieser Arbeit angestellt wurden. Es handelt sich dabei um den chemischen Nachweis gewisser Arsensalze im Bakterienleib durch das Diazoverfahren. Die Versuche bedürfen jedoch noch des weiteren Ausbaues und sollen einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben).

Doch damit ist die Wirkung von Neosalvarsan noch nicht vollkommen erklärt. Angesichts der Kompliziertheit des Moleküls und der außerordentlichen keimtötenden Wirkung erhebt sich die Frage: ist diese Wirkung eine reine Arsenwirkung, oder ist sie, und in welcher Weise ist sie mitbedingt durch die Verwendung und günstige Kombination von Oxy- und Amidogruppen? Iversen schließt aus vergleichenden Versuchen zwischen Arsacetin, Arsenophenylglycin und Salvarsan bei Recurrens, daß die stärkere Wirkung von Salvarsan nicht allein durch den größeren Arsengehalt bedingt sein kann, da Arsenophenylglycin beinahe ebensoviel Arsen enthält, sondern daß man vielmehr eine weitere Affinität des Protoplasmas zu den übrigen Gruppen des Moleküls annehmen müsse.

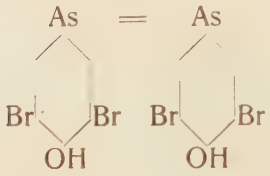
Zur Prüfung dieser Theorie habe ich 4 weitere Präparate aus der Salvarsanreihe in ihrer Wirkung auf Milzbrandbazillen untersucht. Wir erhielten die Präparate von Exc. Ehrlich, wofür ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank abstatte.

Die Präparate tragen folgende Laboratoriumsnummern und zeigen folgende Konstitution.

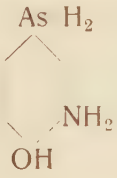
I. No. 418. Arsenophenylglycin. Mol. Gew. 492.



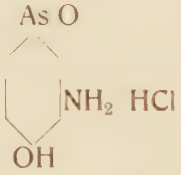
II. Nr. 575. Tetrabromarsenophenol. Mol. Gew. 652.



III. Nr. 638. Paraoxymetamidophenylglycin. Mol.Gew.185.



IV. Nr. 645. Salzsaures Paraoxymetamidophenylarsenoxyd. Mol. Gew. 235,5.



Die Wirkung dieser Salze wurde in isomolekularen Lösungen studiert, so daß die Ergebnisse der folgenden Versuche direkt miteinander verglichen werden können. Die Lösung erfolgte in Normalbouillon, event. unter Zusatz einiger Tropfen $^1/_{10}$ norm. Natronlauge, deren Wirkung auf die Bakterien bei den hohen Verdünnungen sicher auszuschalten ist.

Versuch XVI. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 418 + eine Oese einer unverdünnten sporenfreien Bouillonkultur.

(Versuch XVI siehe Seite 19).

Nr.	Konzentration der Lösung		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
	isomolekulare Lösung	wirkliche Verdünnung	n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 100	1 : 662 600	524	unzählbar	∞
2	1 : 250	1 : 1 656 500	580	unzählbar	∞
3	1 : 500	1 : 3 313 000	473	unzählbar	∞
4	1 : 1000	1 : 6 626 000	636	unzählbar	∞
5	Kontrolle		585	∞	∞

Versuch No. XVII. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 575 + eine Oese unverdünnte sporenfreie Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
	isomolekulare Lösung	wirkliche Verdünnung	n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 100	1 : 500 000	0	0	0
2	1 : 250	1 : 1250 000	0	0	0
3	1 : 500	1 : 2500 000	6	0	0
4	1 : 1000	1 : 5000 000	636	14	0
5	Kontrolle		584	unzählb.	∞

Versuch No. XVIII. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 638 + eine Oese unverdünnte sporenfreie Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
	isomolekulare Lösung	wirkliche Verdünnung	n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 100	1 : 881 000	280	0	0
2	1 : 250	1 : 2202 500	378	6	0
3	1 : 500	1 : 4405 000	480	48	unzählbar
4	1 : 1000	1 : 8810 000	512	580	∞
5	Kontrolle		450	945	∞

Versuch No. XIX. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 645 + eine Oese einer unverdünnten sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
	isomolekulare Lösung	wirkliche Verdünnung	n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 100	1 : 693600	180	0	0
2	1 : 250	1 : 1734000	500	0	0
3	1 : 500	1 : 3468000	487	43	unzählbar
4	1 : 1000	1 : 6936000	556	945	unzählbar
5	Kontrolle		590	unzählbar	∞

Die geringste keimtötende Wirkung von diesen Präparaten kommt also dem Arsenophenylglycin zu, bei dem in den verwendeten Konzentrationen auch nicht die geringste Spur von Einwirkung wahrgenommen werden konnte. Stark wirksam sind die Präparate 638 und 645 bei denen Oxy- und Amidogruppen in das Molekül eingeführt sind.

Eine hervorragende keimtötende Wirkung kommt jedoch dem Präparat 575 zu. Diese verdankt es offenbar der Einführung der Brom-Atome ins Molekül. Präparat No. 575 wurde auch in seiner Wirkung auf andere Bakterien geprüft und zwar auf Streptococc. pyogenes, Streptococc. mucos, Staphylococc. aureus, Mykobakt. lactic. perrug. Hier war die Wirkung am stärksten auf Streptococc. pyogenes und Streptococc. mucosus, geringer auf Staphylococc. aureus und ganz gering auf Mykobakt. lact. perrug.

Versuch No. XX. Streptococc. pyogenes.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 575 + eine Oese unverdünnte Bouillonkultur.

(Versuch No. XX siehe Seite 21).

Nr.	Verdünnung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 510	0	0	0
2	1 : 5100	0	0	0
3	1 : 10200	0	0	0
4	1 : 25500	0	0	0
5	1 : 51000	0	0	0
6	Kontrolle	5953	∞	∞

Versuch No. XXI. Streptococc. mucosus. No. 117.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 575 + eine Oese unverdünnte Bouillonkultur.

Nr.	Verdünnung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 510	0	0	0
2	1 : 5100	0	0	0
3	1 : 10200	0	0	0
4	1 : 25500	0	0	0
5	1 : 51000	0	0	0
6	Kontrolle	567	1008	12663

Versuch XXII. Staphylococc. aureus. Stamm Geppert.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 575 + eine Oese einer unverdünnten Bouillonkultur.

(Versuch No. XXII siehe Seite 22).

Nr.	Verdünnung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 510	0	0	0
2	1 : 5100	0	0	0
3	1 : 10 200	Wachstum	Wachstum	0
4	1 : 25 500	2583	2364	6892
5	1 : 51 000	Wachstum	40257	19845
6	Kontrolle	unzählbar	∞	∞

Versuch No. XXIII. Mykobakt. lacticol. perrug.

0,25 ccm Bouillonlösung von Präparat No. 575 — eine Oese unverdünnte Bouillonkultur.

Nr.	Verdünnung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	1 : 510	0	0	0
2	1 : 5100	19845	26082	1638
3	1 : 10 200	37422	31185	17577
4	1 : 25 500	40257	unzählbar	15365
5	1 : 51 000	—	∞	15479
6	Kontrolle	52731	∞	4725

Im Hinblick auf die Versuche von Jakoby und Schütze, von Rothermund und Dale, von Levaditi, und von v. Notthaft, war es von Interesse, zu sehen, ob Atoxyl im Reagenzglas auch Bakterien nicht abtöte. Jakoby und Schütze fanden, daß Trypanosomen und Spirochaeten erst in $2^1/_2\,\%$—$5\,\%$ Atoxyllösung abgetötet werden. Rothermund, Dale und Levaditi stellten fest, daß Atoxyl selbst in konzentrierten Lösungen Trypanosomen und Spirochaeten nicht abzutöten vermag. In Uebereinstimmung damit stehen auch die negativen Resultate, die v. Notthaft hatte bei lokaler Behandlung von Syphilis

im I., II. und III. Stadium mit Atoxyl Umschlägen (10—15%) Atoxyl Salben und Pasten (10—25%) und Atoxyl Puder (10—25%).

Zu den gleichen Ergebnissen führten die Versuche mit Milzbrandbazillen. Es zeigte sich, daß Atoxyl selbst in 5prozentiger Lösung in 24 Stunden Milzbrandbazillen nicht abzutöten vermag.

Versuch XXIV. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Atoxyl-Bouillonlösung + eine Oese einer unverdünnten 20stündigen sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl 1 : 20	1071	13	364
2	„ 1 : 40	905	74	480
3	„ 1 : 60	1085	332	976
4	„ 1 : 100	819	unzählb.	unzählb.
5	„ 1 : 160	787	„	—
6	„ 1 : 200	1008	„	unzählb.
7	Kontrolle	995	„	unzählb.

Nun fanden Rothermund und Dale, daß eine Abtötung von Trypanosomen eintrat, wenn sie die Atoxyllösung mit defibriniertem Meerschweinchenblut vermischten. Die Abtötung trat um so rascher ein, je länger vor der Beimpfung Atoxyl und Blut gemischt waren. Gleiches fand Levaditi, wenn er Atoxyl mit Leberbrei mischte.

Diese Angaben wurden bestätigt im Versuch mit Milzbrandbazillen.

Versuchsanordnung. Die Atoxyllösung und Verdünnungen wurden in Normalbouillon hergestellt. Je 1 ccm jeder Ver-

dünnung wurde mit 1 ccm sterilem, defibriniertem Hammelblut gemischt. Nach $1^1/_2$ Stunden wurden je 0,25 ccm jeder Mischung in kleine Röhrchen abgefüllt und mit einer Oese einer 20stündigen sporenfreien Milzbrandkultur beimpft. Nach 10 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden wurde der Gesamt-Inhalt eines Röhrchens mit Agar zu Platten gegossen.

Versuch XXV. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Atoxyl-Blutgemisch + eine Oese einer 20stündigen sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl 1 : 250	144	3	20
2	„ 1 : 2500	189	Platte verunreinigt	unzählb.
3	„ 1 : 5000	196	320	„
4	Bouillonkontrolle	270	1412	„
5	Blutkontrolle	183	2646	unzählb.

In anderen Versuchen fand sich noch bei schwächeren Konzentrationen Abtötung.

Stärker abtötend wirkte das Atoxyl-Leberbrei-Gemisch. Nach 24 Stunden waren die Lösungen 1 : 10000 noch steril.

Zu den Versuchen wurde frisch aus dem Tierkörper mit sterilen Instrumenten herausgeschnittene Kalbsleber verwendet. Sie wurde in steriler Fleischhackmaschine gemahlen und in steriler Fleischpresse ausgepreßt. Von dem auf diese Weise gewonnenen Saft wurde je 1 ccm mit 1 ccm Atoxylbouillonlösung gemischt. Nach einer Stunde wurden je 0,25 ccm jeder Verdünnung in kleine sterile Röhrchen abgefüllt, mit Milzbrand beimpft und nach 10 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden mit Agar zu Platten gegossen.

Versuch XXVI. Milzbrand. Hautklinik.

0,25 ccm Atoxyl-Leberbreimischung + eine Oese einer unverdünnten, 20stündigen, sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl 1 : 200	0	0	0
2	„ 1 : 1000	0	0	0
3	„ 1 : 2000	0	0	0
4	„ 1 : 4000	Wachstum	0	0
5	„ 1 : 10000	Wachstum	0	0
6	Kontrolle (Leberbrei und Bouillon)	Wachstum	starkes Wachstum	∞

Die Wirkung des Atoxyls im Blut- und Leberbreigemisch läßt sich nur dadurch erklären, daß durch die reduzierende Fähigkeit des Blutes und der Leber das 5wertige Arsen des Atoxyls in 3wertiges reduziert wurde. Diese Ansicht wird gestützt durch die klassischen Arbeiten von Binz und Schulz und Ehrlich, auf die hier besonders verwiesen sei. Auch erhält man von Atoxyl eine starke keimtötende Wirkung, wenn man es mit einem chemischen Reduktionsmittel zusammenbringt. Friedberger reduzierte z. B. Atoxyl mit Thioglykolsäure und sah darnach eine abtötende Wirkung auf Nagana auftreten.

Gleiches Verhalten zeigte sich beim Versuch mit Milzbrandbazillen.

Versuchsanordnung. 1 g Atoxyl wurde in 25 ccm sterilem destilliertem Wasser gelöst und mit 5 Tropfen Thioglykolsäure (Kahlbaum) versetzt ins Dunkle gestellt. Nach 2 Stunden hatte sich eine leichte Trübung gebildet, die sich aber löste, sobald nach vorsichtigem Zusatz von NaOH die Lösung gegen Lakmus neutral reagierte. Mit dieser neutralisierten Lösung wurden nun mit Bouillon-Verdünnungen

angelegt. Zum Beweise, daß nicht die zugesetzte Thioglykolsäure abtötend wirkte, versetzte ich 25 ccm steriles destilliertes Wasser mit 5 Tropfen Thioglykolsäure. Diese Lösung wurde ebenfalls 2 Stunden ins Dunkle gestellt, dann mit NaOH neutralisiert. Von dieser neutralisierten reinen Thioglykolsäurelösung wurde mit Bouillon eine Verdünnung 1 : 10 hergestellt, die also ein Vielfaches mehr an Thioglykolsäure enthielt, als die Verdünnungen mit Atoxyl-Thioglykolsäure.

Versuch XXVII. Milzbrand. Stamm Hautklinik.

0,25 ccm Atoxyl-Thioglykolsäuregemisch — eine Oese einer 20stündigen, unverdünnten, sporenfreien Bouillonkultur.

Nr.	Konzentration der Lösung	Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	4 n. Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl 1 : 200	0	0	0
2	„ 1 : 500	0	0	0
3	„ 1 : 5000	8001	0	0
4	„ 1 : 10000	1449	10	0
5	„ 1 : 50000	1417	153	0
6	„ 1 : 100000	1323	1089	3780
7	„ 1 : 500000	1971	1578	∞
8	Thioglykolsäure und Bouillon-Kontrolle	1593	unzählb.	∞
9	Bouillon-Kontrolle	1953	unzählb.	∞

Nachdem somit festgestellt war, daß Atoxyl-Organgemische eine abtötende Wirkung auf Milzbrandbazillen ausüben, fragte es sich, ob nicht auch im Tierkörper nach Injektion von Atoxyl das Blutserum bactericide Eigenschaften gewinnt, die auf die Giftwirkung eines Reduktionsproduktes des Atoxyls zurückzuführen sei.

Um dies festzustellen, erhielten Meerschweinchen in die Bauchdecken 0,075—0,2 g Atoxyl pro Kilogramm Tier. Nach $^1/_2$ bis $12^1/_2$ Stunden wurden den Tieren durch Herzpunktion

Blut steril entnommen. Die Hälfte des aus dem Blut gewonnenen Serums wurde jeweils eine halbe Stunde bei 58°—60° im Wasserbad inaktiviert. Dann wurden je 0,25 ccm des aktiven und des inaktivierten Serums in kleine Röhrchen abgefüllt, mit einer Oese Milzbrandemulsion (4 Oesen unverdünnte Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon) beimpft und nach 10 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden mit Agar zu Platten gegossen.

Die Versuche verliefen insofern negativ, als bei keinem mit Atoxyl behandelten Tier das inaktivierte Serum auch nur die geringste abtötende Wirkung zeigte, obwohl zum Teil sehr große Dosen gegeben wurden und schon kurze Zeit nach der Injektion Blut entnommen wurde.

Versuch XXVIII.

Meerschweinchen. Gew. 500 g 0,075 g Atoxyl pr. kg. subcutan
Blutentnahme nach $12^1/_2$ Stunden.
0,25 ccm Serum + eine Oese Kulturverdünnung (4 Oesen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.			Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
			n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl Serum	aktiv	69	402	∞
2		inaktiviert	78	4032	∞
3	Normal Serum	aktiv	77	430	∞
4		inaktiviert	88	2835	∞

Es zeigt sich in diesem Versuch ein vollkommen gleiches Wachstum der Keime im Serum des mit Atoxyl behandelten Tieres wie im Serum des Normaltieres. Aber es fällt hier ein großer Unterschied zwischen der Kolonienzahl nach 24 Stunden im aktiven und inaktivierten Serum beider Tiere auf. Auch im aktiven Normalserum steht die Kolonienzahl weit hinter der Kolonienzahl im inaktivierten Serum zurück. Besonders deutlich zeigte sich dieser Unter

schied zwischen aktivem und inaktiviertem Serum in späteren Versuchen. Manchmal waren im aktiven Serum nach 24 Stunden nur noch vereinzelte Keime vorhanden. Es muß dahingestellt bleiben, ob dieser Unterschied bedingt ist durch Alexine, die dann beim Inaktivieren vernichtet werden, oder durch Eiweißstoffe, die im frischen Serum für das Bakterienwachstum ein Hindernis bilden, die aber durch das Erwärmen auf 58° in indifferente oder gar wachstumsbefördernde Substanzen umgewandelt werden.

Versuch XXIX.

Meerschweinchen. Gew. 500 g. 0,15 g Atoxyl pr. kg subcutan. Blutentnahme nach $12^1/_2$ Stunden.
0,25 ccm Serum + eine Oese Kulturverdünnung (4 Oesen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.			Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
			n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl Serum	aktiv	29	0	0
2		inaktiviert	42	280	∞
3	Normal Serum	aktiv	53	112	∞
4		inaktiviert	58	1386	∞

Auch wenn man größere Dosen von Atoxyl injiciert und früher das Blut entzieht, sieht man nicht die geringste baktericide Wirkung im inaktivierten Serum auftreten.

Versuch XXX.

Meerschweinchen. Gew. 400 g. 0,15 g Atoxil pr. kg subcutan. Blutentnahme nach $2^1/_2$ Stunden.
0,25 ccm Serum + eine Oese Kulturverdünnung (4 Oesen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

(Versuch XXX siehe Seite 29.)

Nr.		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl Serum aktiv	11	7	88
2	Atoxyl Serum inaktiviert	12	2705	∞
3	Normal Serum aktiv	20	47	unzählbar
4	Normal Serum inaktiviert	22	2394	∞

Versuch XXXI.

Meerschweinchen. Gew. 400 g. 0,2 g Atoxyl pr. kg subcutan. Blutentnahme nach 55 Minuten.

0,25 ccm Serum + eine Oese Kulturverdünnung (4 Oesen Bouillonkultur auf 3 ccm Bouillon).

Nr.		Zahl der gewachsenen Kolonien bei Aussaat		
		n. 10 Min.	n. 4 Std.	n. 24 Std.
1	Atoxyl Serum aktiv	21	10	2
2	Atoxyl Serum inaktiviert	16	40	∞

In den mitgeteilten Versuchen zeigte sich ein Unterschied zwischen dem aktiven Atoxylserum und dem Normalserum. Atoxylserum wirkt etwas stärker baktericid als das aktive Normalserum. Ob dieser Unterschied auf einer Vermehrung der Schutzstoffe durch das Atoxyl, oder auf der kombinierten Wirkung eines im Tierkörper entstandenen Reduktionsproduktes des Atoxyls und der Normalalexine beruht, ist noch unentschieden.

Soweit aus einer Anmerkung in ihrer Arbeit zu ersehen ist, haben Hübener und Woitke Atoxyl gegen bakterielle Infektionen geprüft. (Hühnercholera, Pyocyaneusinfektion). Nach ihren Untersuchungen scheint Atoxyl gegen bakterielle Infektionen wirkungslos zu sein.

Da besonders von amerikanischen Forschern in letzter Zeit Natriumkakodylat zur Behandlung der Syphilis empfohlen

wurde — Caffrey will damit sogar ebenso gute Resultate wie mit Salvarsan erzielt haben — so wurde auch dieses Arsensalz in seiner Wirkung auf Milzbrandbazillen untersucht. Es ließ jedoch jeden Einfluß vermissen. Milzbrandbazillen wuchsen selbst noch in 10% Lösung des Mittels. Auch nach Behandlung mit Hammelblut und Leberbrei trat keine keimtötende Wirkung auf, obwohl sich in beiden Gemischen Reduktionsprozesse abspielten. (Es trat ein starker Geruch nach Kakodyl auf).

Auch Castelli fand, im Gegensatz zu Massaglia, daß Natrium kakodylicum auf den Verlauf der Recurrens bei der Maus und auf die Hühnerspirillose selbst in sehr großen Dosen keinen Einfluß ausübt.

Daß auch bei anorganischen Arsensalzen ein biologischer Unterschied besteht, je nachdem sie 3 oder 5wertiges Arsen enthalten, ist schon lange bekannt. Es sei hier nur auf die interessanten Versuche von Knop und O. Loew hingewiesen. Knop fand, daß arsenigsaures Salz bei Mais ein starkes Gift sei, arsensaures Salz aber keine krankhaften Erscheinungen hervorrief. Loew zeigte, daß in 1% Lösung von arsensaurem Salz Spirogyren nichts abnormes zeigten, daß sie aber in 1% Lösung arsenigsauren Salzes nach 6 Tagen zu Grunde gingen. Das gleiche Verhältnis bestand bei anderen Algen und bei Infusorien.

Diese Tatsachen fanden sich auch in den Versuchen mit Milzbrandbazillen bestätigt. Bei gleicher Versuchsanordnung wie bei den übrigen Arsensalzen, tötet eine Lösung von arsensaurem Natrium Milzbrandbazillen erst in einer Konzentration 1 : 100. Eine Konzentration 1 : 150 wirkte nicht mehr keimtötend. Dagegen tötete Natrium arsenicosum die Keime noch in einer Verdünnung 1 : 4000. Legt man der Berechnung des Molekulargewichtes dieser Salze die Formeln des Merck'schen Indexes zu Grunde, so würde einer Lösung von arsenigsaurem Natron 1 : 4000 eine Lösung von arsensaurem Natron 1 : 1660 isomolekular sein. Daraus ist zu schließen, daß arsenigsaures Natron 16mal stärker abtötend auf Milzbrandbazillen wirkt als arsensaures Natron.

Schlußfolgerungen.

1. Neosalvarsan wirkt in Bouillonlösungen abtötend auf Bakterien. Stark beeinflußt werden Milzbrandstäbchen, Diphtheriebakterien und Streptococcus pyogenes. Weniger stark werden Streptococcus mucosus, Rotlauf, Ruhr Shiga, Bakterium typhi und Bakt. pyocyaneum beeinflußt, am wenigsten Staphylococcus aureus, Ruhr Flexner, Bakterium coli, Mykobakterium lact. perrug. und Bakterium fluorescens.

2. Atoxyl in Bouillonlösung vermag selbst in 5% Lösung Milzbrandbazillen nicht abzutöten.

3. Atoxyl + Hammelblut wirkt in einer Verdünnung 1 : 250 stark wachstumhemmend.

4. Atoxyl + Leberbrei wirkt in einer Verdünnung 1 : 10000 bei 20 stündiger Einwirkungszeit abtötend auf Milzbrandbazillen.

5. Atoxyl + Thioglykolsäure wirkt noch in einer Verdünnung 1 : 50000 bei 20 stündiger Einwirkungszeit abtötend auf Milzbrandbazillen.

6. Das inaktivierte Serum mit Atoxyl behandelter Meerschweinchen zeigt keine baktericiden Eigenschaften gegenüber Milzbrandbazillen.

7. Kakodylsaures Natron tötet selbst in 10% Lösung Milzbrandbazillen nicht ab. Auch nach Behandlung mit Hammelblut und Leberbrei trat keine keimtötende Wirkung auf.

8. Arsenigsaures Natron wirkt 16 mal stärker abtötend auf Milzbrand als arsensaures Natron.

Zum Schlusse der Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. H. Kossel für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine freundliche Unterstützung während deren Ausführung, sowie Herrn Dr. K. Laubenheimer für seine mannigfachen Ratschläge meinen besten Dank abzustatten.

Literatur.

1. Benevolensky. Journ. nautschn. i. prakt. weter. med. I. 5. 1911.
2. Korschun. Wratschebnaja Gazetta 1912. Nr. 5.
3. Gorjaeff. Weter. Wratsch 1911. Nr. 35.
4. Blagodetelew. Weter. Wratsch 1912. Nr. 15.
5. Mießner. Festschrift für Löffler. Jena 1912.
6. Becker. D. med. Woch. 1911. Nr. 51.
   D. med. Woch. 1912. Nr. 12.
   Medizinische Klinik 1912. Nr. 44.
   Münch. med. Woch. 1912. Nr. 4.
7. Schuster. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 7.
8. Bettmann und Laubenheimer. D. med. Woch. 1912. Nr. 8.
9. Roos. Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. XV. Heft 6.
10. Nevermann. Centralbl. f. Bakteriol. Referate. Bd. 54. S. 251.
11. Schütte. Centralbl. f. Bakt. Referate. Bd. 55. S. 500.
12. Luksch. Wiener klin. Woch. 1911. S. 701.
13. Bierbaum. D. med. Woch. 1912. Nr. 43.
14. Rumpel. D. med. Woch. 1910. Nr. 49.
15. Panisset. Rev. gén. d. Méd. vétérin I. 19. 1912. p. 183.
16. Stühmer. D. med. Woch. 1912. S. 983.
17. Lorey. Münch. med. Woch. 1912. S. 971.
18. Bokay. D. med. Woch. 1911. Nr. 3.
19. Hainiss. Orvosi Heti lap 1911. Nr. 21.
20. Hahn. D. med. Woch. 1911. Nr. 34.
21. Mayerhofer. Wiener kl. Woch. 1911. Nr. 27.
22. Marfan et Lagane. Centralbl. f. Bakteriolog. Ref. Bd. 54. S. 476.
23. Lenzmann. Med. Klinik 1912. Nr. 17.
24. Ehrlich-Hata. Die experimentelle Chemotherapie d. Spirillosen. Ehrlich. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 13. Beiheft.
25. Iversen. Münch. med. Woch. 1912. S. 295.
26. Jakoby und Schütze. Biochem. Zeitschr. Bd. 12. S. 193.
27. Rothermund und Dale. Zeitsch. f. Immunitätsf. Bd. 12. Heft 5.
28. Levaditi. Zeitschr. f. Immunitätsf. Ref. 1909. S. 87.
29. v. Notthafft. D. med. Woch. 1909. Nr. 6.

30. Binz und Schulz. Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. Bd. XI. S. 200. Bd. XIV. S. 352. Bd. 38. S. 259.
31. Ehrlich, Paul. Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus.
32. Friedberger. Berl. klin. Woch. 1908. S. 1716.
33. v. Behring und Nissen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 8. S. 412.
34. Hübener und Woitke. D. med. Woch. 1907. S. 129.
35. Caffrey. Centralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 50. S. 110.
36. Castelli. Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 16. S. 605.
37. Massaglia. Centralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 42. S. 530.
38. Knop. Citiert nach O. Loew.
39. O. Loew. Arch. f. Physiologie. Bd. 40. S. 445.

Lebenslauf.

Unterzeichneter Eugen Julius Hänßler, evang. Konfession, wurde am 25. VIII. 1888 zu Steinen (Amt Lörrach) geboren als Sohn des Werkmeisters Ernst Hänßler. Zu Steinen besuchte er die Volksschule. Nach 7jährigem Besuch des Gymnasiums in Lörrach erwarb er sich das Zeugnis der Reife. Seine Studienzeit verbrachte er in Heidelberg und bestand am 12. XII. 1913 daselbst das ärztliche Staatsexamen.

Eugen Jul. Hänßler.